

平成 12 年度

**本態性多種化学物質過敏状態
の調査研究報告書**

平成 13 年 3 月

財団法人 日本公衆衛生協会

目 次

1) 目 的	1
2) 調査研究班	1
3) 調査研究	3
I. 二重盲検法による微量化学物質暴露試験	3
概要	5
1. 目的	11
2. 方法	11
3. 病歴	25
4. 結果	38
(1) 自覚症状スコア	38
(2) 近赤外線酸素モニター検査 (NIRO)による酸化ヘモグロビン測定結果	158
(3) 電子瞳孔計検査結果	167
(4) 呼吸機能検査結果	222
5. 考察	226
6. おわりに	231
II. マウスの動物モデルに関する研究	233
概要	235
吸入曝露装置および曝露条件	237
研究者及び研究協力者名簿	243
1. 低濃度長期曝露の脳-神経系への影響についての検討	245
1-1 低濃度のホルムアルデヒドに長期曝露されたマウス嗅上皮 の形態学的解析	247
1-2 低濃度のホルムアルデヒドを長期曝露の脳-神経系への影響について - 視床下部と下垂体からのホルモン産生に関する研究 -	255
1-3 脳内海馬での情報処理変化の検索および脳波の周波数解析	267
2. 低濃度長期ホルムアルデヒド曝露の免疫系への影響についての検討	313
2-1 低濃度長期ホルムアルデヒド曝露の免疫系への影響についての検討	315

2-2 呼吸器での好中球、肥満細胞、杯細胞等の挙動や気道上皮細胞・ 鼻粘膜上皮細胞での損傷についての形態学的検索 -----	342
3. 低濃度長期曝露の行動毒性への影響についての検討 -----	349
4. 血液生化学検査と生物学的マーカー -----	361

本態性多種化学物質過敏状態の調査研究

1) 目的

近年、環境中に存在する微量な化学物質による環境汚染や人体汚染が大きな社会問題となっている。とりわけ、シックハウス症候群に代表され、その関連性が指摘されている本態性多種化学物質過敏状態（いわゆる化学物質過敏症）については、不確実な点が多いものの、科学的知見の収集を急ぐ必要がある。

そこで、本調査では、平成11年度に実施した二重盲検法のパイロットスタディーを踏まえ、本格的に二重盲検法を実施することで、本病態が化学物質に誘発されるかされないかを検証する。

また、平成10年度の報告で課題に挙げられていた「モデル動物を利用した非アレルギー性の過敏状態の発症機序の検討」を実施することで、メカニズムの解明を図る。

なお、調査に当たっては、専門家からなる検討会を設置し、その指導助言を受けるものとする。

2) 調査研究班

班長	大井 玄	国立環境研究所長
班員	相澤 好治	北里大学医学部衛生学公衆衛生学教授
	荒記 俊一	産業医学総合研究所長
	安藤 正典	国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部長
	浦野 紘平	横浜国立大学大学院環境情報研究院教授
	久保木富房	東京大学医学部附属病院分院心療内科教授
	竹中 洋	大阪医科大学医学部耳鼻咽喉科教授
	土屋 悦輝	工学院大学工学部応用化学科講師
	西岡 清	東京医科歯科大学皮膚科学教授
	橋本 信也	国際学院埼玉短期大学副学長
	藤巻 秀和	国立環境研究所環境健康部生態機能研究室長
	吉村 健清	産業医科大学産業生態科学研究所臨床疫学教授
	鈴木 達夫	(社)北里研究所医療環境科学センター長
	宮田 幹夫	(社)北里研究所北里研究所病院臨床環境医学センター部長

3) 調査研究

1. 二重盲検法による微量化学物質暴露試験

二重盲検法調査結果概要

1. 目的等

本病態が化学物質によって誘発されるか否かを検証するため、インフォームドコンセントを十分に行った人に対して暴露室内で原因物質と思われるガスを暴露し、自覚症状、検査所見の変化が暴露濃度と相関するか否かについて実験を行った。

2. 方法

(1) 対象者の選定等

被検者はCullenの定義※に基づいて本態性多種化学物質過敏状態と診断された20～40歳までの患者群8名及び健常対照群4名とした。

※ Cullenの定義：1987年に米国のCullenにより、次の7項目からなる本態性多種化学物質過敏状態（multiple chemical sensitivity；MCSと略称されている）の定義を策定した。現在も多くの国々でこの定義が利用されている。

- ① 環境因子曝露の存在が証明されること
- ② 複数以上の臓器の症状があること
- ③ 予知可能な原因物質の曝露により症状が誘発され、曝露を除去することにより症状が軽快すること
- ④ 多彩な化学物質により症状が誘発されること
- ⑤ 検出可能な化学物質曝露により症状が生じること
- ⑥ 極めて低濃度の曝露により症状が誘発されること
- ⑦ 通常の身体機能検査では症状を説明できないこと

(2) ガス曝露の条件

患者群の問診結果から原因物質を想定することで、曝露物質を設定することとした結果、曝露ガスはホルムアルデヒド：11名及びトルエン：1名とした。なお、健常対照群はすべてホルムアルデヒドとした。

各物質の曝露濃度は下記の通りである。

- ホルムアルデヒド 低濃度（40ppb）、極低濃度（8ppb）、プラセボ*（0ppb）
（設定濃度は、WHO指針値80ppbの1/2及び1/10）
- トルエン 低濃度（130 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、極低濃度（26 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、プラセボ（0）
（設定濃度は、WHO指針値260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の1/2及び1/10）

なお、これらのガス曝露は1日1物質、10分間とした。

※ プラセボ：患者が曝露したガスに対象化学物質が含まれていない状態。一般に医薬品等の効果を評価する場合の対照薬として、二重盲検法に用いる。

(3) 検査項目および実施方法

化学的清浄空間を有する病室に入院する期間は、すべて5日間とした。マスクING除去のために、入院第1日目はガス暴露は行わず、一般検査のみを行った。

<入院第1日目>

- 問診、呼吸器内科専門医による診断基準への該当の有無確認、精神科専門医による精神疾患の鑑別
- 一般全身検査、血液検査、心電図、呼吸機能検査、胸部X線検査、一般眼科検査、神経眼科検査

<入院第2、3、4日目>

(i) ガス暴露前

- 自覚症状記入票への記入
自覚症状の記入様式は、国内外で報告されている自覚症状を参考に25項目を選定し、暴露前後で被検者が「ない」から「最も強い」までの100mmのvisual analog scale に自由にプロットするように設定した。その症状の程度をミリメーターで表し、スコア化した。なお、自覚症状記入票の回収時には、患者が記載した内容の妥当性を第三者の医師が確認した。
- 一般全身検査、呼吸機能検査、電子瞳孔検査

(ii) ガス暴露中

- 前頭部の血流を示す酸化ヘモグロビン量を近赤外線レーザー酸素濃度計 (Ne-ar Infrared Oxygen Monitor; NIROと略, NIRO Monitor DU 浜松ホトニクス社) で測定。酸化ヘモグロビン量は血流量を示唆しており、変動はストレッサーによるautoregulationの変調によるものと考えられ、低下は血流量の低下を表し、その原因は自律神経系の乱れが考えられる。

(iii) ガス暴露後

- 自覚症状記入票への記入
- 一般全身検査、電子瞳孔検査、呼吸機能検査

<入院第5日目>

退院前検査として以下の検査を行う。

- 自覚症状記入票への記入
- 一般全身検査、呼吸機能検査、電子瞳孔検査

3. 結果・考察

患者群及び対照群とも暴露期間中にガス臭を含むすべての臭いを感じていないことを確認している。

(1) 自覚症状

プラセボ（ガスなし）よりもガス暴露により自覚症状が悪化又はその傾向がみられた症例が4例、プラセボ（ガスなし）の方がガス暴露よりも症状悪化又は同程度であった症例が4例みられた。一方、対照群でも、プラセボ（ガスなし）で症状悪化した症例が1例みられた。

ア. 患者・対照別の解析から

二重盲検下でのプラセボ、極低濃度、低濃度曝露に対する反応のパターンから、患者群では以下の4つのグループに分けられる。

(i) 用量依存的に有意な症状悪化がみられたグループ：患者群1例

プラセボ曝露での症状変化 \leq 極低濃度曝露での症状変化 $<$ 低濃度曝露での症状変化という関係が有意差をもって成立したグループ。

(ii) 有意差はみられないものの、用量依存的に悪化傾向のみられたグループ：患者群3例

ガス暴露による一定の傾向が認められているが、変化の程度は小さく、有意差はみられなかった。

(iii) 用量依存的に有意な症状軽減がみられたグループ：患者群2例

(iv) 用量と関係なく特定の濃度で症状が有意に変動したグループ：患者群2例

このうち1例は、曝露前からの症状が極めて強く、また曝露前後での変動の極めて大きかった。

なお、対照群では以下の2つのグループに分けられる。

(i) どの曝露条件下でも、曝露前後で症状に有意な変化がみられなかったグループ：対照群3例

(ii) 有意差はみられないものの、用量依存的に症状軽減がみられたグループ：対照群1例

全体として、約半数の症例がガス暴露で症状の軽減がみられていたことや、プラセボを含め、曝露後に症状の軽減がみられていたことの解釈は、現時点では困難である。特に、実際に曝露されるか否かは別として、被検者の精神的な状況を考えると、曝露後に症状が悪化することはあっても、軽減することは想定されないとする意見もあったが、一方暴露前の緊張状態と比較して、曝露後に開放感が得られたことによって症状が軽減されたと解釈するべきとの意見もあった。

イ. 患者群における症状変化

患者群をまとめてみた場合、患者群の曝露前と曝露後の症状変化は、いずれの曝露条件下でも認められなかった。

ウ. 症状ごとの患者、対照間比較

症状別に患者群、対照群を比較してみると、目・鼻の刺激、身体のだるさ以外の曝露後の症状に、患者群と対照群との間の明らかな違いは認められなかった。

目・鼻の刺激、身体のだるさの項目についても、プラセボ、低濃度曝露下で差